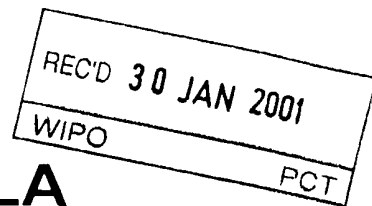


PCT/ ES 00 / 00475

ES 00 / 475



OFICINA ESPAÑOLA

4

de

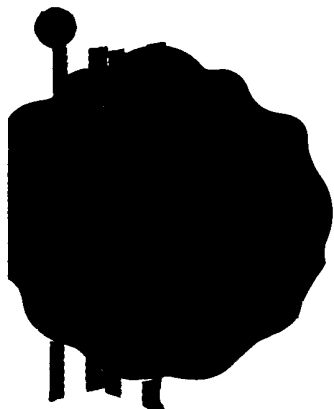
09/91367

PATENTES y MARCAS

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 9902768 , que tiene fecha de presentación en este Organismo el 17 de Diciembre de 1999.

Madrid, 11 de enero de 2001



El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P/D.

M. MADRUGA

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P9902768

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M.

99 DIC 17 13:29

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO D

(1) <input type="checkbox"/> SOLICITUD DE ADICION <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA	(2) EXPED PRINC MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD	(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO Madrid 218
---	--	--

(4) SOLICITANTE(S) APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA LIPOTEC, S.A.	NOMBRE	DNI
---	--------	-----

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL

(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE	REPROGRAFIA
DOMICILIO Santa Eulàlia 236-240	Panamá, 1 - Madrid 28071
LOCALIDAD L HOSPITALET DE LLOBREGAT	TELEFONO
PROVINCIA BARCELONA	CODIGO POSTAL 081902
PAIS RESIDENCIA ESPAÑA	CODIGO PAIS ES
NACIONALIDAD española	CODIGO NACION ES

(6) INVENTOR(ES)	<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR	(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO	
(7) <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNICO INVENTOR	<input checked="" type="checkbox"/> INVENC LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION		
APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD	COD NACION
PARENTE DUEÑA	ANTONIO	española	ES
GARCES GARCES	JOSEP	española	ES
BONILLA MUÑOZ	ANGEL	española	ES
CUMILLERA COLOME	DAVID	española	ES

(9) TITULO DE LA INVENCION
MICROCAPSULAS PARA LA LIBERACION PROLONGADA DE FARMACOS

(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P.	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
(11) EXPOSICIONES OFICIALES	

LUGAR	FECHA
-------	-------

(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAIS DE ORIGEN	COD PAIS	NUMERO	FECHA

(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P.	<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO
--	--

(14) REPRESENTANTE	APELLIDOS DAVILA BAZ	NOMBRE ANGEL	CODIGO 5444
DOMICILIO Avda. Encuartes 21	LOCALIDAD Tres Cantos	PROVINCIA Madrid	COD POSTAL 28760

(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN	FIRMA DEL FUNCIONARIO
<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCION N° DE PAGINAS 11 <input checked="" type="checkbox"/> REIVINDICACIONES N° DE PAGINAS 4 <input checked="" type="checkbox"/> DIBUJOS N° DE PAGINAS 1 <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input checked="" type="checkbox"/> TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACION <input type="checkbox"/> PRUEBAS <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS <input type="checkbox"/> OTROS

(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION	FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE
Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión, para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, mas los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.	



PATENTE

RESUMEN Y GRAFICO

NÚMERO DE SOLICITUD

P9902768

FECHA DE PRESENTACION

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Microcápsulas para la liberación prolongada de fármacos, constituidas por un copolímero láctico-co-glicólico al que se ha incorporado un plastificante y que contiene en su interior una droga de interés farmacéutico.

GRAFICO

ESPAÑOLA DE PATENTES

OFICINA



Y MARCAS

DATOS DE PRIORIDAD

(31) NÚMERO

(32) FECHA

(33) PAÍS

A1

(12) **PATENTE DE INVENCION**

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(71) SOLICITANTE(S)

LIPOTEC, S.A.

NACIONALIDAD

española

DOMICILIO

Santa Eulàlia 236-240,08902 L HOSPITALET DE LLOBREGAT, BARCELONA

(72) INVENTOR(ES) **ANTONIO PARENTE DUEÑA:, JOSEP GARCES GARCES., ANGEL BONILLA MUÑOZ., DAVID CUMILLERA COLOME**

(73) TITULAR(ES)

(11) N° DE PUBLICACIÓN

(45) FECHA DE PUBLICACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

GRÁFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(51) Int. Cl.

(54) TÍTULO

MICROCÁPSULAS PARA LA LIBERACION PROLONGADA DE FARMACOS

(57) RESUMEN (APORTACIÓN VOLUNTARIA, SIN VALOR JURÍDICO)

Microcápsulas para la liberación prolongada de fármacos, constituidas por un copolímero láctico-co-glicólico al que se ha incorporado un plastificante y que contiene en su interior una droga de interés farmacéutico.

MICROCAPSULAS PARA LA LIBERACION PROLONGADA DE FARMACOS.

La presente invención se relaciona con un nuevo tipo de microcápsulas o microesferas para la administración prolongada de fármacos.

5 Una gran variedad de sistemas de administración han sido propuestos para drogas que requieren administraciones durante largo periodo de tiempo. La estrategia descrita en la literatura como más exitosa, ha sido la microencapsulación de la droga a administrar en
10 el seno de un polímero del tipo poliéster biodegradable y biocompatible, tal como el poliláctico-glicólico (PLGA), estrategia de la cual existe en la literatura una gran cantidad de referencias, como por ejemplo: USP, 5,445,832; ES 2009346; CH 661 206; CH 665 558; ES
15 2037621; USP 4,652,441; ES 2020890; USP 4,728,721; USP 5,330,767, USP 4,917,893; USP 4,652,441; EP 0 145 240; EP 0 202 065; EP 0 190 833, entre otras.

Estos polímeros presentan la particularidad de degradarse lentamente en el interior del cuerpo liberando
20 la droga que tienen atrapada en su interior, y los productos de degradación de estos polímeros (ácido láctico y ácido glicólico) están presentes de forma natural en el interior del organismo.

En las microcápsulas descritas en la literatura
25 del estado de la técnica es muy difícil conseguir una adecuada modulación de la liberación de la droga encapsulada, así como el evitar que se produzca una liberación inicial importante de droga, ya que esto solo puede conseguirse cambiando la composición del polímero
30 (relación láctico-glicólico o el peso molecular del mismo), lo cual habitualmente implica hacer modificaciones importantes en el procedimiento de obtención de las microcápsulas cada vez que se desea modificar el perfil de liberación de las microcápsulas
35 obtenidas.

Como resultado de nuestras investigaciones, sorprendentemente hemos descubierto que la adición de pequeñas cantidades de plastificantes de amplia utilización en la industrial farmacéutica, al polímero constituyente de las microcápsulas, permite modular de una forma muy efectiva las características de liberación de las microcápsulas obtenidas, sin necesidad de modificar la composición del polímero.

Por otra parte, sorprendentemente, la incorporación de pequeñas cantidades de plastificante en las microcápsulas elimina casi totalmente uno de los problemas más importantes de la administración de drogas microencapsuladas, el problema de la liberación inicial de cantidades importantes de droga, el denominado "flash" inicial de droga. La preparación de microcápsulas conteniendo plastificante en pequeñas cantidades permite que la liberación de droga se produzca de una forma casi lineal y sin la presencia de liberaciones bruscas iniciales de fármaco.

Por tanto el objeto de esta invención consiste en proporcionar microcápsulas constituidas por polímeros de los ácidos láctico y glicólico plastificados, a los que se incorporan pequeñas cantidades de agentes plastificantes, y conteniendo en su interior drogas de interés farmacéutico.

Se entiende por plastificante a cualquier aditivo habitualmente utilizado en el campo de los polímeros, que mezclado con un polímero permite la modificación de las características físicas del polímero. Ejemplos de diferentes tipos de plastificantes habituales en el campo de los polímeros incluirían a modo de ejemplo, pero sin limitarse a ellos:

Ftalatos como el ftalato de butilo.

Fosfatos como trifenil fosfato.

Adipatos como el n-butil adipato.

Derivados del ácido maleico como el di-n-butil maleato.

Derivados del ácido itacónico como el monobutil itaconato.

5 Derivados de ácidos grasos como el butil oleato o el glicerol monoricinoleato.

Alkilsulfonatos.

Sebacatos.

Esteres del ácido azelaico.

10 Glycerol or glycerine solution or soya bean oil
Derivados del almidón.

Esteres del ácido cítrico como el trietil citrato, el acetil tributil citrato, etc.

La preparación de las microcápsulas o
15 microesferas puede realizarse siguiendo cualquiera de los métodos descritos en la literatura como por ejemplo los descritos en la patente USP 3,773,919. A modo de descripción y sin limitarse a ellos, los diferentes procedimientos de obtención de microcápsulas de la
20 invención podrían agruparse en los siguientes apartados:

A) Método de coacervación:

Se prepara una disolución del polímero junto con el trietil citrato en un disolvente adecuado. En la disolución del polímero y el plastificante se suspende la
25 droga a encapsular y se adiciona un nodisolvente del polímero para forzar la deposición del polímero sobre los cristales de droga. Ejemplos de estos procedimientos sin utilizar el plastificante pueden encontrarse también en documentos como ES 2009346 o como EP 052 510.

30 B) Métodos de emulsión doble:

La droga a encapsular se disuelve en agua o en una disolución de algún otro coadyuvante y se emulsiona en una disolución del polímero y el plastificante en un disolvente adecuado como por ejemplo el diclorometano. La
35 emulsión resultante se emulsiona a su vez en agua o en

una disolución acuosa de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico. Una vez realizada esta segunda emulsión se elimina el disolvente en el que se disolvieron el polímero y el plastificante mediante
5 evaporación o extracción. Las microcápsulas resultantes se obtienen directamente por filtración. Ejemplos de estos procedimientos pero sin utilizar el plastificante pueden encontrarse también en documentos como USP 4,652,441.

10 C) Método de emulsión simple:

La droga a ensapsular, el polímero y el plastificante se disuelven conjuntamente en un disolvente adecuado. Esta disolución se emulsiona en agua o en una disolución de un emulsionante como puede ser el alcohol
15 polivinílico y se elimina el disolvente orgánico por evaporación o por extracción. Las microcápsulas resultantes se recuperan por filtración. Ejemplos de estos procedimientos sin utilizar el plastificante pueden encontrarse también en documentos como USP 5,445,832.

20 D) Métodos de evaporación de disolvente:

La droga a encapsular, el polímero y el plastificante se disuelven conjuntamente en un disolvente adecuado. Esta disolución se evapora y el residuo resultante se microniza hasta el tamaño adecuado.
25 Ejemplos de este procedimiento aunque sin utilizar el plastificante se pueden encontrar también en documentos como GB 2,209,937.

En la presente invención, en todos los casos, el plastificante se deposita junto con el polímero,
30 plastificándolo y modificando ventajosa y sustancialmente las características de hidrofobicidad, flexibilidad y la capacidad recubriente del polímero y el perfil de liberación de las microcápsulas obtenidas.

Los fármacos que se pueden incorporar en el
35 nuevo sistema de administración de drogas objeto de esta

invención incluyen, pero no se limitan a:

- Drogas antibacterianas como la gentamicina, quinolonas como la ciprofloxacina; las penicilinas o las cefalosporinas;
- 5 - Agentes antivirales como la rifampicina, o el aciclovir;
- Compuestos antifúngicos, como la anfotericina B, miconazol, terconazol, econazol, isoconazol, tioconazol, bifonazol, clotrimazol, ketoconazol, butaconazol, itraconazol, oxiconazol, fenticonazol, nystatin, naftifine, zinoconazol, ciclopiroxolamina, o el fluconazol;
- 10 - Compuestos anti-parásitos como los derivados de antimonio;
- 15 - Compuestos antitumorales y antineoplásticos como la adramicina, la vinblastina, la vincristina, la mitomicina C, la doxorubicina, la daunorubicina, el methotrexate, el cisplatino y otras;
- 20 - Antimetabolitos.
- Proteínas como la albúmina;
- Toxinas como la toxina diftérica;
- Enzimas como la catalasa;
- 25 - Péptidos como la hirudina, la somatostatina, el octreotide o la timopentina;
- Hormonas como el estrógeno, la progesterona o el estradiol;
- Estrógenos y progestógenos sintéticos como el 17-etinilestradiol.
- 30 - Hormonas peptídicas como la hormona de crecimiento, humano, la hormona de crecimiento porcina, la hormona de crecimiento bovina, la calcitonina humana,

- la calcitonina de salmón, la carbocalcitonina o la insulina;
- El LHRH y análogos, agonistas o antagonistas como la triptorelina, el leuprolide, la goserelina, la buserelina o el cetrorelix.
 - Antagonistas hormonales.
 - Neurotransmisores como la acetilcolina;
 - Antagonistas de neurotransmisores;
 - Glicoproteínas como el ácido hialurónico;
 - Lipoproteínas como la alfa-lipoproteínica;
 - Inmunoglobulinas como IgG;
 - Inmunomoduladores como el interferón, la interleukina;
 - Inmunoasupresores como la ciclosporina A;
 - Vasodilatadores;
 - Colorantes como el Arsenazo III;
 - Marcadores radioactivos como el ^{14}C ;
 - Compuestos radio-opacos como el ^{90}Te ;
 - Compuestos fluorescentes como la carboxifluoresceína;
 - Receptores celulares como la proteína de estrógenos;
 - Anti-inflamatorios no esteroideos como la indometacina, el ibuprofeno, el sulindac, el piroxicam, el naproxen, el nimesulide o el ketorolac;
 - Anti-inflamatorios como la dexametasona;
 - Agentes antiglaucoma como la pilocarpina o el timolol;
 - Compuestos midriáticos;
 - Anestésicos locales como la lidocaína;
 - Narcóticos como la codeína;
 - Vitaminas como el alfa-tocoferol, la

vitamina B₁₂

- Ácidos nucleícos como la timina;
- Polinucleótidos como el RNA;
- Compuestos psicoactivos o ansiolíticos como el diazepam;
- Mono-, di-, y polisacáridos como el glicogeno;
- Glicosaminoglicanos como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, heparinas de muy bajo peso molecular, pentasacárido, dermatan sulfato, heparan sulfato, chondroitin-4-sulfato, chondroitin-6-sulfato y derivados.
- Agentes cardiovasculares como los alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de los receptores 1H₂ de la histamina o inhibidores de los receptores H_{3T} de la serotonina;
- Difosfonatos como el ácido alendrónico y sus sales;
- Prostaglandinas;
- Sales minerales con actividad farmacológica, como el sulfato de hierro (II), el fluoruro de sodio; etc.

La presente invención se describe a continuación por medio de los siguientes ejemplos no limitativos:

EJEMPLO 1: Obtención De microcápsulas, conteniendo Leuprolide acetato, que presentan un perfil de liberación de droga adecuado para un mes.

En 50 ml de diclorometano se disuelven 3g de trietil citrato y 1,45 g de polímero láctico-co-glicólico (Mw=50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Cuando todo el polímero se ha disuelto se adicionan

67 mg de leuprolide acetato y se suspenden mediante sonicación.

Bajo intensa agitación se adicionan lentamente 63 g de silicona de 350 cts. Y cuando toda la silicona se ha adicionado se vierte el contenido del reactor sobre 2,5 l de n-heptano y se agita durante 1 hora.

Las microcápsulas se recuperan por filtración y se secan al vacío durante 48 horas.

EJEMPLOS 2: Obtención de microcápsulas con liberación para un mes conteniendo Octreotide acetato.

En 50 ml de diclorometano se disuelven 2g de trietil citrato y 1,45 g de polímero láctico-co-glicólico (Mw=50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Cuando todo el polímero se ha disuelto se adicionan 67 mg de octreotide acetato y se suspenden mediante sonicación.

Bajo intensa agitación se adicionan lentamente 70 g de silicona 350 cts y cuando toda la silicona se ha adicionado se vierte el contenido del reactor sobre 2,5 l de n-heptano y se agita durante 1 hora.

Las microcápsulas se recuperan por filtración y se secan al vacío durante 48 horas.

EJEMPLO 3: Obtención de microcápsulas con liberación para tres meses conteniendo Triptorelina acetato.

En 50 l de diclorometano se disuelven 2 g de trietil citrato y 1,45 g de polímero láctico-co-glicólico (Mw=50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Cuando todo el polímero se ha disuelto se adicionan 45 mg de triptorelina acetato y se suspenden mediante sonificación.

Bajo intensa agitación se adicionan lentamente 70 g de silicona 350 cts y cuando toda la silicona se ha adicionado se vierte el contenido del reactor sobre 2,5 l de heptano y se agita durante 1 hora.

Las microcápsulas se recuperan por filtración y

se secan al vacío durante 48 horas.

EJEMPLO 4: Determinación in vitro de la liberación de droga por parte de las microcápsulas obtenidas.

MATERIALES NECESARIOS:

- 5 12 Tubos de plástico de 10 ml de capacidad con tapón.
- 1 Gradilla para los tubos.

PROCEDIMIENTO:

- En 12 tubos de 10 ml de plástico provistos de
- 10 tapón se pesan aproximadamente 10 mg de microcápsulas conteniendo leuprolide obtenidas según el ejemplo 1.

En cada tubo se adicionan 2 ml de tampón fosfato 1/30 M y pH=7,0.

- Se agita cada tubo suavemente para suspender
- 15 las microcápsulas en el tampón, se tapan los tubos y se colocan en el interior de una estufa a 37°C.

La toma de muestras para el control de hidrólisis se realizará de acuerdo con la siguiente tabla:

- 20 Tabla 1: Toma de muestras para el análisis de leuprolide liberado.

25

30

35

Tiempo	Tubo N	Tipo Análisis
1h	1,2	sobrenadante
3h	3	sobrenadante
6h	4	sobrenadante
1d	5 y 6	pellet
2d	7	pellet
4d	8	pellet

Punto	Tubo N	Tipo Análisis
8d	10	pellet
11d	1 y 11	pellet
14d	2	pellet
18d	3 y 12	pellet
23d	9	pellet
29d	4 y 5	pellet

El análisis del leuprolide liberado se realiza mediante HPLC en las siguientes condiciones:

- 5 COLUMNA: Kromasil C-8; 25x0,45 cm.
- ELUENTE: Acetonitrilo/agua 30/70 + 0,05% ácido trifluoroacético.
- FLUJO: 1ml/min.
- DETECCION: u.v. 280 nm.

- 10 La toma de muestras se realiza en los tiempos indicados en la tabla 1 y el análisis se realiza por cuantificación del péptido liberado en el sobrenadante (análisis de sobrenadante) o del péptido residual en el interior de las microcápsulas (análisis de pellet)
- 15 dependiendo del tiempo de hidrólisis tal como se indica en la tabla 1.

El resultado de este análisis se indica en la figura adjunta la cual representa un gráfico de la hidrólisis de microcápsulas conteniendo leuprolide en
20 función del tiempo.

REIVINDICACIONES

1.- Una preparación farmacéutica, caracterizada porque esta compuesta por microcápsulas constituidas por un copolímero láctico-co-glicólico al que se ha
5 incorporado un plastificante y conteniendo en su interior una droga de interés farmacéutico.

2.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la relación porcentual entre las unidades de lactato y glicolato en
10 el copolímero láctico-co-glicólico varia entre el 100% de lactato y el 90% de glicolato, ambos incluidos.

3.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque los plastificantes utilizados son preferentemente:

15 ftalatos como el ftalato de butilo;
fosfatos como el trifenil de fosfato;
adipatos como el n-butil adipato;
derivados del ácido maleico como el di-n-butil maleato;
20 derivados del ácido itacónico como el monobutil itaconato;
derivados de ácidos grasos como el butil oleato o el glicerol monoricinoleato;
alkilsulfonatos;
25 sebacatos;
ésteres del ácido azelaico;
glicerol y los ésteres de glicerol;
aceites vegetales como el aceite de soja;
derivados de almidón;
30 ésteres del ácido cítrico como el trietil citrato, el acetil tributil citrato y sus mezclas.

4.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el plastificante
35 utilizado es el trietil citrato.

5.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad de trietil citrato contenida en la preparación oscila entre el 0,1% y el 60% del peso de copolímero en la 5 preparación.

6.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el fármaco encapsulado pertenece a uno de los siguientes grupos:

- 10 - drogas antibacterianas como lagentamicina, quinolonas como la ciprofloxacina; las penicilinas, o las cefalosporinas;
- agentes antivirales como la rifampicina, o el aciclovir;
- 15 - compuestos antifúngicos como la anfotericina B, miconazol, terconazol, econazol, isoconazol, tioconazol, bifonazol, clotrimazol, ketoconazol, butanoconazol, oxiconazol, fenticonazol, nystain, naftifine, zinoconazol, ciclopiroxolamina, o 20 el fluconazol;
- compuestos anti-parasitarios como los derivados de antimonio;
- compuestos antitumorales y antineoplásicos como la adriamicina, la vinblastina, la 25 vincristina, la mitomicina C, la doxorubicina, la daunorubicina, el methotrexate, el cisplatino y otras;
- antimetabólicos;
- proteínas como la albúmina;
- 30 - toxinas como la toxina diftérica;
- enzimas como la catalasa;
- peptidos como la hirudina, la somatostatina, el octreotide o la timopentina;
- hormonas como el estrógeno, la progesterona

o el estradiol;

- estrógenos y progestógenos sintéticos como el 17-etinilestradiol;
- 5 - hormonas péptidas como la hormona de crecimiento humano, la hormona de crecimiento porcina, la hormona del crecimiento bovina, la calcitonina humana, la calcitonina de salmón, la carbocalcitonina o la insulina;
- 10 - el LHRH y análogos, agonistas o antagonistas como la triptorelina, el leuprolide, la goserelina, la buserelina o el cetrorelix;
- antagonistas hormonales;
- neurotransmisores como la acetilcolina;
- 15 - antagonistas de neurotransmisores;
- glicoproteínas como el ácido hialurónico;
- lipoproteínas como la alfa-lipoproteína;
- inmunoglobulinas como IgG;
- inmunomoduladores como el interferón, la interleukina;
- 20 - inmunosupresores como la ciclosporina A;
- vasodilatadores;
- colorantes como el Arsenazo III;
- marcadores radioactivos como el ^{14}C ;
- 25 - compuestos radio-opacos como el ^{90}Te ;
- compuestos fluorescentes como la carboxifluoresceína;
- receptores celulares como la proteínas receptora de estrógenos;
- 30 - anti-inflamatorios no esteroideos como la indometacina, el ibuprofeno, el sulindac, el piroxicam, el naproxen, el nimesulide o el ketorolac;

- anti-inflamatorios como la dexametasona;
- agentes antiglaucoma como la pilocarpina o el timolol;
- compuestos midriáticos;
- 5 - anestésicos locales como la lidocaína;
- narcóticos como la codeína;
- vitaminas como el alfa-tocoferol, la vitamina B₁₂;
- ácidos nucleicos como la timina;
- 10 - polinucleótidos como el RNA;
- compuestos psicoactivos o ansiolíticos como el diazepam;
- mono-, di-, y polisacáridos como el glicogeno;
- 15 - glicosaminoglicanos como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, heparinas de muy bajo peso molecular, pentasacárido, dertaman sulfato, heparan sulfato, chondroitin-4-sulfato, chondroitin-6-sulfato y derivados;
- 20 - agentes cardiovasculares como los alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de ACE, inhibidores de los receptores H₂ de la histamina o inhibidores de los receptores H_{3T} de la serotonina;
- 25 - difosfonatos como el ácido alendrónico y sus sales;
- prostaglandinas;
- 30 - sales minerales con actividad farmacológica, como el sulfato de hierro (II), el fluoruro de sodio;
- etc.

7.- Una preparación farmacéutica según la

reivindicación 6, caracterizada porque el fármaco encapsulado es un análogo de la LHRH.

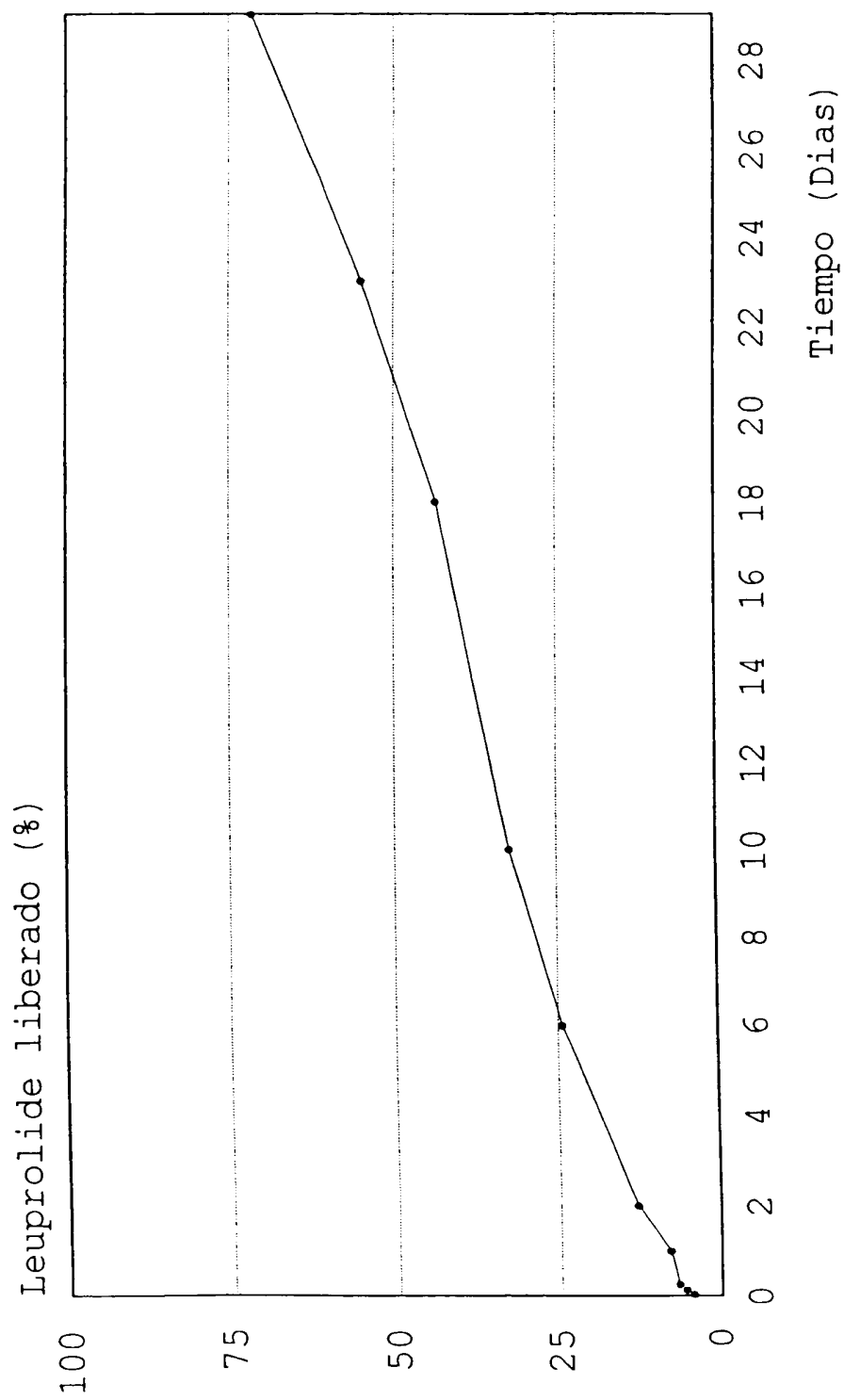
8.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el fármaco encapsulado es la Triptorelina,. El Leuprolide, la Goserelina. La Buserelina o el Cetrorelix.

9.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el fármaco encapsulado es un análogo de la Somatostatina.

10 10.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el fármaco encapsulado es la Somatostatina o el Octreotide.

11.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el fármaco encapsulado es un análogo de la Calcitonina humana.

12.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque el fármaco encapsulado es la calcitonina de Salmón o la Carbocalcitonina.



4430 0001 01 11

THIS PAGE BLANK (USPTO)